

· 临床研究 ·

2型糖尿病患者合并骨量减少及骨质疏松症相关影响因素分析

王玉楠¹ 许琳¹ 吴瑶强² 姚宝婷¹ 刘赢¹ 徐丹¹ 迟希明¹ 王丹阳¹ 张晓梅^{3*}

1. 辽宁省丹东市第一医院内分泌科, 辽宁 丹东 118000

2. 辽宁省丹东市第一医院普外科, 辽宁 丹东 118000

3. 北京大学国际医院内分泌科, 北京 102206

中图分类号: R589.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 08-1045-04

摘要: 目的 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者合并骨量减少及骨质疏松症(osteoporosis, OP)相关影响因素。方法 采用双能X线骨密度仪(DXA)测定617例住院T2DM患者股骨颈(N)及腰椎1~4(L₁₋₄)的骨密度(bone mineral density, BMD),按BMD分为骨量正常、骨量减少及骨质疏松组,采用SPSS软件比较各组之间年龄、性别、病程及生化指标之间的差异性,分析T2DM骨密度相关影响因素。结果 OP组及骨量减少组女性比例、年龄均高于骨量正常组($P < 0.05$),BMI低于骨量正常组($P < 0.05$)。OP组T2DM病程大于骨量减少组及骨量正常组($P < 0.05$),FPG、2hPG、糖化血红蛋白低于骨量正常组($P < 0.05$),空腹C肽水平低于骨量正常组($P < 0.05$)。血钙低于骨量减少组及骨量正常组($P < 0.05$),骨量减少组空腹胰岛素水平低于骨量正常组($P < 0.05$)。将上述结果进行Logistic回归分析结果显示:高龄、低FC-P水平、低HbA1C、低BMI与T2DM合并骨量减少及OP有相关关系($P < 0.05$)。结论 老龄、低空腹C肽水平、低BMI的2型糖尿病患者易出现骨量减少及骨质疏松症。

关键词: 2型糖尿病;骨密度;骨量减少;骨质疏松症

Analysis of factors associated with osteopenia and osteoporosis in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients

WANG Yunan¹, XU Lin¹, WU Yaoqiang², YAO Baoting¹, LIU Ying¹, XU Dan¹, CHI Ximing¹, WANG Danyang¹, ZHANG Xiaomei^{3*}

1. 1. Department of Endocrinology, The First Hospital, Dandong, Liaoning 118000

2. Department of General Surgery, The First Hospital, Dandong, Liaoning 118000

3. Department of Endocrinology, Beijing University International Hospital, Beijing 102206

Corresponding author: ZHANG Xiaomei, Email: z. x. mei@163. com

Abstract: Objective To explore the factors related to osteopenia and osteoporosis in hospitalized type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** Bone mineral density (BMD) of femoral neck (FN) and lumbar spine (L1-4) was measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). According to the BMD values, patients were divided into the groups of normal bone mass, osteopenia and osteoporosis (OP). SPSS software was used to compare the differences in age, gender, disease duration and biochemical indicators among the groups and to analyze the influencing factors of bone mineral density in T2DM. **Results** The groups of OP and osteopenia had older age, greater proportion of female, but lower BMI than that of the normal bone mass group (all $P < 0.05$). Compared with the normal bone mass group, the OP group had longer duration for T2DM ($P < 0.05$), lower levels of FPG, 2 HPG and glycosylated hemoglobin ($P < 0.05$), and lower fasting c-peptide level ($P < 0.05$). The osteopenia group had lower fasting insulin level than that of the normal bone mass group ($P < 0.05$). In the logistic regression analysis, older age, lower FC-P level, lower HbA1C and lower BMI were significant predictors of T2DM combined with osteopenia and OP ($P < 0.05$). **Conclusion** In hospitalized type 2 diabetes patients, the patients with older age, lower fasting c-peptide level and lower BMI are more likely to have osteopenia and osteoporosis.

Key words: Type 2 diabetes; Bone mineral density; Osteopenia; Osteoporosis

*通讯作者: 张晓梅, Email: z. x. mei@163. com

2 型糖尿病 (T2DM) 严重影响人类生活及健康, 随着社会经济的发展 and 人均寿命的延长, 其发病率逐年增加。骨质疏松症 (OP) 是指骨量减少, 骨组织微结构破坏, 脆性增加, 易发生骨折的一种全身性代谢性骨病, 致骨折及致残率高^[1]。2 型糖尿病患者合并骨质疏松症是常见的慢性疾病, 是使糖尿病患者生存质量进一步下降的主要原因之一, Levin 等^[2]报道糖尿病患者中有 50% 合并骨质疏松症。而住院 2 型糖尿病患者往往年龄更大, 病程更长, 骨质疏松症的发生率更高。本研究采用多因素分析的方法, 分析住院 2 型糖尿病患者骨密度的影响因素, 以便在 2 型糖尿病患者中更好地防治骨质疏松症。

1 材料和方法

1.1 一般资料

随机选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月于我院内分泌科住院的 T2DM 患者 617 例, 均应用胰岛素和 (或) 口服药物 (如二甲双胍, 磺脲类, α -糖苷酶抑制剂, DPP-4 抑制剂等) 控制血糖, 其中男 117 例, 女 500 例, 平均年龄 66.0 ± 9.0 岁, 均无肝肾功能损害、急性感染、骨折病史, 且半年内无糖皮质激素等用药史。T2DM 诊断依据 1999 年世界卫生组织 (WHO) 诊断标准, 排除妊娠糖尿病、T1DM 及其他特殊类型 DM。按双能 X 线骨密度仪 (DXA) 骨密度 (BMD) 测定结果将患者分为骨量正常组 (204 例)、骨量减少组 (271 例) 及 OP 组 (142 例)。骨量正常: BMD 与健康同性别峰值骨量比较小于 1 个标准差, 即 T 值 > -1.0 SD; 骨量减少: -2.5 SD $< T$ 值 ≤ -1.0 SD; OP: T 值 ≤ -2.5 SD。

1.2 检测方法

记录患者性别、年龄、T2DM 病程、体重指数 (BMI, kg/m^2), 测量患者肱动脉血压 (BP)。采用全自动生化分析仪测定患者空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil)、肌酐 (Cre)、尿酸 (UA)、血钙; 采用电发光法测定空腹胰岛素、餐后 2 h 胰岛素、空腹 C 肽 (FC-P)、餐后 2hC 肽 (2hC-P)、促甲状腺激素 (TSH); 采用亲和层析法测定糖化血红蛋白 (HbA1c); 采用放射免疫法测定尿微量白蛋白等指标; 采用韩国澳斯托公司生产的 DXA 测定腰椎 (L_{1-4}) 和股骨颈 (N) 处 BMD。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料符合正态分布以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析, 组间多重比较采用 LSD-t 法, 不符合正态分布以中位数 (四分位数间距) [$M(QR)$] 表示, 组间比较采用秩和检验, 组间多重比较采用 Nemenyi 检验; 计数资料组间比较采用卡方检验; 影响因素分析采用 Logistic 回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者记录相关资料

三组之间比较性别、年龄、病程、BMI、FPG、2hPG、ALT、AST、血钙、HbA1c、空腹胰岛素水平、FC-P 水平之间差异均存在统计学意义 ($P < 0.05$)。OP 组及骨量减少组女性比例、年龄均高于骨量正常组 ($P < 0.05$), BMI、ALT 均低于骨量正常组 ($P < 0.05$), OP 组 T2DM 病程大于骨量减少组及骨量正常组 ($P < 0.05$), FPG、2hPG、糖化血红蛋白低于骨量正常组 ($P < 0.05$), 血钙低于骨量减少组及骨量正常组 ($P < 0.05$), OP 组空腹 C 肽水平低于骨量正常组 ($P < 0.05$), 骨量减少组空腹胰岛素水平低于骨量正常组 ($P < 0.05$) (见表 1)。

2.2 T2DM 骨密度影响因素分析

T2DM 骨密度影响因素分析以 T2DM 患者是否合并骨密度减低 (骨量减少及 OP) (是 = 1, 否 = 0) 为应变量, 以患者性别、年龄、病程、BMI、FPG、2hPG、ALT、AST、血钙、HbA1c、空腹胰岛素水平、FC-P 为自变量, 进行 Logistic 回归分析。结果显示: 高龄、低 FC-P 水平、低 HbA1c、低 BMI 与 T2DM 合并骨量减少及 OP 相关 ($P < 0.05$)。 (见表 2)

3 讨论

近年来, DM 合并 OP 的发生、发展及其发病机制已成为研究热点之一。目前对于 T1DM 患者 BMD 下降的原因已较为明确, 主要是由于胰岛素的绝对缺乏致使成骨细胞作用障碍, 骨转换下降, 从而使得骨基质减少, 并且成骨合成骨钙素减少, 导致骨形成减少, 骨吸收增加^[3]。2 型糖尿病由于发病机制复杂, 起病缓慢, 很多患者在诊断时就已经出现了多种慢性并发症, 骨密度呈不同状态改变。不同研究报道的 2 型糖尿病患者中骨密度变化情况不一致。在 2 型糖尿病病程的不同阶段骨量的变化可能不尽相同, 对骨密度的观察结果有低或高或正常^[4-7]的不同报道。来自 Abdulameer 等^[8]的系统回顾, 通

表 1 三组患者的基线资料
Table 1 Baseline characteristics of the three groups

组别	正常组	减少组	OP 组
N	204	271	142
性别(男/女)	59/145	44/227	14/128 *
年龄(岁)	62.8 ± 8.91	66.5 ± 8.52	70.50 ± 8.00 *
T2DM 病程(年)	9(5,15)	10(6,20)	10(6,20) ^Δ *
BMI(kg/m ²)	27.37(25.48,29.7)	25.6(23.7,28.0)	25.4(23.36,27.0) *
舒张压(mmHg)	85(80,90)	85(80,100)	80(80,90)
收缩压(mmHg)	140(130,160)	140(130,160)	140(120,160)
FPG(mmol/L)	9.89(7.96,12.67)	8.85(7.29,11.6)	8.15(6.8,10.64) *
2hPG(mmol/L)	14.19(12.07,17.46)	13.44(10.55,16.99)	11.77(10.13,15.22) *
空腹胰岛素(μU/mL)	21.84(10.7,73.73)	15.2(7.35,52.69) *	17.5(7.95,58.04)
餐后 2 h 胰岛素(μU/mL)	99.1(44.6,282.0)	49.8(29.7,183.7)	8.02(24.55,273.0)
Cre(μmol/L)	67(55,39)	63.5(54,76)	64(52,79.25)
UA(μmol/L)	282(238,357)	274.5(230,335.5)	274(210.5,323.5)
ALT(U/L)	22(17,32)	20(15,26)	18(14,27) *
AST(U/L)	22(18,27)	20(16,25) *	20(17,2)
TBil(mmol/L)	12.5(9.9,16.5)	12.25(9.8,15.23)	11.5(9.2,14.5)
DBil(mmol/L)	2.6(1.8,3.7)	2.8(2.0,3.8)	2.6(1.85,3.6)
TG(mmol/L)	1.75(1.27,2.52)	1.71(1.23,2.38)	1.58(1.18,2.25)
TC(mmol/L)	5.08(4.46,6.08)	5.14(4.36,5.88)	5.32(4.50,6.06)
HDL-C(mmol/L)	1.34(1.16,1.53)	1.28(1.07,1.54)	1.58(1.18,2.25)
LDL-C(mmol/L)	3.03(2.51,3.62)	3.04(2.61,3.57)	3.17(2.59,3.56)
Ca(mmol/L)	2.36(2.29,2.44)	2.35(2.28,2.44)	2.32(2.24,2.40) ^Δ *
HbA1c(%)	8.1(7.0,9.8)	8.0(7.0,9.4)	7.8(6.5,9.13) *
TSH(μIU/mL)	1.78(1.13,2.52)	1.73(1.06,2.77)	1.63(1.03,2.75)
FC-P(ng/mL)	1.88(1.23,2.80)	1.75(1.30,2.55)	1.53(0.99,2.13) *
2hC-P(ng/mL)	3.99(2.36,6.44)	3.74(2.45,5.76)	3.43(2.07,5.54)
尿微量白蛋白(mg/L)	22.0(8.5,50.5)	27.0(10.0,58.0)	23.0(11.25,79.25)

注:与骨量正常组比较,* $p < 0.05$;与骨量减少组比较,^Δ $p < 0.05$ 。

BMI:体重指数、FPG:空腹血糖、2 hPG:餐后 2 h 血糖、TG:甘油三酯、TC:总胆固醇、HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇、LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇、ALT:谷丙转氨酶、AST:谷草转氨酶、TBil:总胆红素、DBil:直接胆红素、Cre:肌酐、UA:尿酸、Ca:血钙、FC-P:空腹 C 肽、2hC-P:餐后 2 h C 肽、TSH:促甲状腺激素。

表 2 T2DM 合并骨量减少及骨质疏松症危险因素的多因素 Logistic 回归

Table 2 Multi-factor logistic regression analysis of risk factors for T2DM combined with osteopenia and osteoporosis

变量	B	SE	Walds	df	P 值	Exp(B)
年龄	0.090	0.026	12.282	1	0.000	1.094
空腹 C 肽	-0.463	0.214	4.663	1	0.031	0.630
HbA1C	-0.300	0.117	6.535	1	0.011	0.741
BMI	-0.258	0.070	13.630	1	0.000	0.772

过分析 47 篇有关 T2DM 和骨密度相关性的文献,结果显示:绝大部分研究提示 T2DM 患者的骨密度增加,也有部分研究提示 T2DM 的骨密度降低,或与非糖尿病患者无异。此外,T2DM 患者的骨密度与性别、血糖控制及体质指数(BMI)之间的关系也一直存在争议。T2DM 患者骨量的变化受多种因素影响,目前认为糖尿病引起骨质疏松症的机制,除与性别、年龄、体质量、营养状况、种族及遗传因素等有关

外,还与下列因素有关^[9-10,14]:①高血糖影响:高血糖所致的渗透性利尿使钙、磷、镁等从尿中大量排出,导致血 Ca、P 浓度降低,PTH 分泌增多,破骨细胞活性增强,骨质脱钙导致骨质疏松症;胰岛素样生长因子-1(IGF-1)可刺激 DNA 合成,增加成骨细胞数目,促进骨基质形成,增强成骨细胞的活性,促进骨胶原的形成,同时调节骨吸收,抑制骨胶原降解,高血糖可抑制 IGF-1 合成和释放,IGF-1 分泌减少与 2 型糖尿病的骨形成降低有关;长期高血糖导致糖基化合物堆积,使成骨细胞对骨胶原蛋白的黏附能力下降,产生过多糖基化终末产物(AGES),影响成骨细胞的增殖及骨构成。②胰岛素缺乏或敏感性降低:胰岛素通过骨细胞表面的胰岛素受体发挥成骨作用,并且具有促进骨胶原组织合成作用;胰岛素不足或敏感性降低可导致成骨少细胞作用障碍和骨转换下降,骨基质含量减少,并且成骨细胞合成骨钙素

减少,结果骨形成减少,骨吸收增加。③糖尿病慢性并发症:脂肪肝越严重骨质疏松症发生率亦越高;糖尿病肾病可继发甲旁亢,使骨钙动员增多,晚期会造成 1α 羟化酶活性降低, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成减少;微血管病变可影响骨血管分布,造成骨组织供血不足和缺氧,引起骨代谢异常;神经病变可通过影响局部组织的神经营养,加重骨量丢失;性腺功能减退,性激素对糖尿病骨代谢有影响。

本研究结果显示高龄、FC-P 水平低、低 HbA1C、低 BMI 患者易出现骨量减少及 OP。有研究^[11]结果证实,增龄及体质指数减低是老年 2 型糖尿病发生骨质疏松症的重要危险因素,高龄加重了 2 型糖尿病患者骨质疏松、骨折的发生风险,与老年患者激素水平下降、病程长、并发症较多密切相关,与本研究结果相符。Dennison 等^[12]认为, T2DM 患者因体内胰岛素抵抗,大量胰岛素通过受体作用于成骨细胞,有利于骨的形成和骨密度增加。但后期由于胰岛素缺乏,使骨的吸收大于形成,最终导致骨密度减低,引起骨质疏松症,本研究结果显示空腹 C 肽水平低(胰岛素分泌少)的患者更易出现骨密度减低及 OP,与之相符。糖尿病患者骨质疏松症与血糖的相关性尚不确定,有研究显示高血糖是骨质疏松的独立危险因素^[13],但也有研究显示糖尿病患者骨质疏松发生率与非糖尿病患者无差异^[8]。本研究结果显示 2 型糖尿病患者合并骨量减少、OP 与高血糖无关,可能与本研究纳入患者病程长,存在多种合并症及应用药物控制血糖有关^[14],另外有研究报道, T1DM 和 T2DM 患者骨折的风险均高于非糖尿病患者,尤以 T1DM 为著。可能的原因为 T1DM 存在胰岛素分泌绝对不足,胰岛素作用不足可通过多种途径影响骨代谢,导致骨质疏松,故糖尿病患者骨质疏松症与血糖的相关性需要机制与临床的进一步研究。本研究为回顾性研究,且纳入对象为住院 2 型糖尿病患者,病程较长,病情较重,应用多种药物,今后应扩大样本量进行前瞻性研究,对 2 型糖尿病与骨密度相关性进行深入分析。

综上所述,脂代谢及糖代谢紊乱对骨密度可能的影响作用应引起重视,应在 2 型糖尿病患者中筛查骨质疏松症危险因素并予以积极防治,科学合理地控制血糖、血脂,保护胰岛细胞功能,改善胰岛素敏感性。同时应进行糖尿病健康教育,医学营养治疗,合理、均衡分配膳食,低脂饮食,控制饱和脂肪酸摄入,适当运动,增加肌肉比例,维持钙、磷代谢平衡,减少骨量丢失,从而预防 2 型糖尿病患者骨质疏

松症及骨折的发生。

【参 考 文 献】

- [1] Sun LF, Wang YJ, Wang YQ, et al. Correlation analysis of the risk factors of type 2 diabetes with osteoporosis. *Journal of Nantong University (Medical Sciences)*, 2012, 32(3): 196-198.
- [2] Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effect of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med*, 1976, 294: 241-245.
- [3] Montagnani A, Gonnelli S, Alessandri M, et al. Osteoporosis and risk of fracture in patients with diabetes: an update. *Aging Clin Exp Res*, 2011, 23(2): 84-90.
- [4] Yaturu S, Humphrey S, Landry C, et al. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes. *Med Sci Monit*, 2009, 15(1): CR5-CR9.
- [5] Gupta R, Mohammed AM, Mojiminiyi OA, et al. Bone mineral density in postmenopausal arab women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Densitom*, 2009, 12(1): 54-57.
- [6] Anaforoglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N, et al. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *Diabetes Complications*, 2009, 23(1): 12-17.
- [7] Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bonemineral density and type 2 diabete smellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27: 319-332.
- [8] Abdulameer SA, Sulaiman SA, Hassali MA, et al. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 435-448.
- [9] 王君,舒仪琼. 2 型糖尿病骨质疏松症发病机制研究进展. *中医药临床杂志*, 2012, 24(2): 183-184.
Wang J, Shun YQ. Research progress on the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus with osteoporosis. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2012, 24(2): 183-184.
- [10] 白莉萍. 阿仑膦酸钠对糖尿病合并骨质疏松骨密度的作用. *中国药物与临床*, 2014, 14(7): 991-993.
Bai LP. Effect of alendronate on bone mineral density in diabetes with osteoporosis. *Chinese Remedies & Clinics*, 2014, 14(7): 991-993.
- [11] Fukui M, Nakamura N. Bone and men's health, Association between serum testosterone and bone mineral density in patients with diabetes. *Clin Calcium*, 2010, 20(2): 206-211.
- [12] Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance. *Diabetologia*, 2004, 47: 1963-1968.
- [13] 黄莹芝,叶山东. 糖尿病性骨质疏松的相关危险因素研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(5): 647-651.
Huang BZ, Ye SD. Research Progress on risk factors of diabetic osteoporosis. *Chin J Osteoporos*, 2016, 22(5): 647-651.
- [14] 王覃,陈德才. 糖尿病对骨质疏松症的影响及其机制. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(1): 5-7.
Wang T, Chen DC. Effect of diabetes mellitus on osteoporosis and its mechanism. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2016, 8(1): 5-7.

(收稿日期: 2016-11-30; 修回日期: 2017-01-08)